

boletín de Avaliación farmacoterapéutica de novos medicamentos

Nº. 1 - ano 2011

CENTRO DE INFORMACIÓN Farmacoterapéutica

Prasugrel

Principio activo.....	Prasugrel
Nome comercial.....	Efient®
Presentación/PVP	10 mg, 28 comprimidos recubertos 63,38€
.....	5 mg, 28 comprimidos recubertos..... 57,68€
Grupo terapéutico	BO1AC22. Inhibidores de agregación plaquetaria
Laboratorio fabricante	Lilly
Data de comercialización	Maio 2010
Condiciones de dispensación	Receta médica. Achega reducida. CPD (visado de inspección)

Avaliación.....	MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA
	O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles
Data de avaliación.....	Xaneiro 2011

1 Descrición

Prasugrel (PRS) é un axente antiplaquetario pertencente á familia das tienopiridinas (como ticlopidina e clopidogrel). As tienopiridinas inhiben a activación e a agregación plaquetaria mediante bloqueo dos receptores ADP da superficie das plaquetas.

Despois de administrar unha dose de carga de 60 mg seguida dunha dose diaria de mantemento de 10 mg a inhibición plaquetaria comeza aos 15-30 minutos e acada o estado estacionario aos 3-5 días; a agregación volve aos seus valores basais aos 5 días tras interromper a dose de mantemento. A variabilidade de resposta

interindividual e intraindividual é baixa (9 % e 12 % respectivamente).

Trala administración oral a absorción e o metabolismo son rápidos acadando a concentración plasmática máxima (Cp. max) do metabolito activo aos 30 minutos aproximadamente (doses por riba das terapéuticas implican incrementos do metabolito activo en sangue proporcionais a esa dose). PRS pode administrarse independentemente das comidas, pero a dose de carga é mellor dala en xaxún xa que pode producir un comezo de acción máis rápido. O PRS non se detecta en sangue pola súa rápida metabolización ao metabolito activo polo citocromo P450, principalmente CYP3A4

e CYP2B6, e en menor grao polo CYP2C9 e CYP2C19.

A farmacocinética, tanto en individuos sans coma con problemas cardiovasculares, non se viu afectada polas variacións xenéticas destes citocromos. A excreción faise por medio de metabolitos inactivos polos riles e as feces, e a semivida media do metabolito activo é de sete horas aproximadamente.

As reaccións adversas máis frecuentes están relacionadas directamente co efecto terapéutico como hemorraxia de diferente gravidade, anemia, hematomas, epistaxe, equimose e hematuria.

2 Indicación autorizada

- Prasugrel coadministrado con ácido acetilsalicílico (AAS) está indicado para a prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con síndrome coronaria aguda (SCA) (p.ex. anxia de peito inestable, infarto agudo de miocardio sen elevación do segmento ST [AI/IMSEST] ou infarto de miocardio con elevación do segmento ST [IMEST] sometidos a intervención coronaria percutánea (IPC) primaria ou aprazada.

3 Posoloxía e forma de administración

Adultos

Débase iniciar administrando unha dose única de carga de 60 mg e posteriormente continuar con 10 mg/día. O paciente deberá tomar a súa vez AAS diariamente (de 75 mg a 325 mg).

"A retirada prematura de PRS como de calquera axente antiplaquetario en pacientes con SCA que son tratados mediante unha IPC podería incrementar o risco de trombose, IAM ou morte. Recoméndase un tratamento de ata 12 meses, a menos que estea clinicamente indicada a retirada de PRS."

Paciente ≥ 75 anos

Xeralmente non se recomenda o uso de PRS nestes pacientes, pois teñen unha maior tendencia a hemorrxias e maior exposición ao metabolito activo. No caso de utilizar PRS nestes pacientes farase iniciando cunha dose de carga de 60 mg e despois continuarase cunha

dose reducida de mantemento de 5 mg/día. A evidencia para a dose de 5 mg está baseada unicamente en datos farmacodinámicos/farmacocinéticos e actualmente non existen datos clínicos acerca da seguridade nestes pacientes.

Pacientes con peso < 60 kg

Non é recomendable dose de mantemento de 10 mg PRS. Nestes pacientes iniciárase con dose de carga de 60 mg para continuar con dose de 5 mg/día. Isto é debido a que teñen un maior risco de hemorrxias comparados cos pacientes con peso ≥ 60 kg por ter unha maior exposición a PRS. Non se estudou de forma prospectiva a eficacia de seguridade desta dose nestes pacientes.

Poboacións especiais

- **Insuficiencia hepática (IH):** non é necesario axuste de dose en IH leve a moderada (clase A ou B da escala Child-Pugh). No caso da

insuficiencia moderada terase precaución pois a experiencia é limitada e pode presentar un maior risco de hemorrxia.

- **Insuficiencia renal (IR):** non é necesario axuste de dose en IR, incluídos aqueles que presenten unha enfermidade renal terminal, pero terase precaución en calquera grao de IR pois a experiencia é limitada e pode presentar un maior risco de hemorrxia.
- **Neno e adolescente:** non está recomendado en menores de 18 anos por ausencia de datos de eficacia/seguridade.
- **Embarazo e lactación:** non se levaron a cabo ensaios en mulleres embarazadas ou en período de lactación. No embarazo unicamente se usará cando o beneficio potencial para a nai xustifique o risco potencial para o feto. Na lactación non está recomendado o seu uso.

4 Datos de eficacia nos ensaios clínicos realizados

■ **INTRODUCCIÓN:** A dobre terapia antiagregante plaquetaria con AAS e clopidogrel asóciase a unha redución da taxa de recurrencias de eventos cardiovasculares a curto e longo prazo en pacientes con SCA, independentemente de se son sometidos a IPC.

Presentamos datos do estudo pivotal en fase III cuxo propósito é comparar a dobre terapia antiagregante con AAS e PRS fronte a AAS e clopidogrel (CLP) en pacientes con SCA sometidos a IPC.

■ **ESTUDO:** Multicéntrico (707 hospitais de 30 países), aleatorizado con estratificación por tipo de SCA, dobre cego.

■ **POBOACIÓN A ESTUDO:** Seleccionáronse 13.608 pacientes (maiores de 18 anos) con SCA e IPC programada en dous estratos: 10.074 pacientes con anxi-na inestable con risco de moderado a alto ou con IAM sen elevación do ST e 3.534 pacientes con IAM con elevación de ST.

Entre os criterios de exclusión destacamos: risco aumentado de hemorrxia, IH severa, anemia, trombopenia, insuficiencia cardíaca crónica (NYHA IV), arritmias ventriculares, patoloxía intracranial e uso de calquera tienopirídica nos cinco días antes da incorporación ao estudo.

Os pacientes foron asignados aleatoriamente ao brazo tratado de AAS+PRS ou AAS+CLP.

■ **TRATAMENTO:** Dose de carga de medicación de estudo: 60 mg de PRS ou 300 mg de CLP dende a aleatorización ata unha hora despois da saír da sala de caterización para seguir cunha dose de mantemento de 10 mg de PRS ou 75 de CLP. Nos dous grupos adminístrouse AAS 75-162 mg

As visitas no estudo leváronse a cabo no momento da alta hospitalaria, aos 30 días, a 90 días, e en intervalos de tres meses, para un total de 6-15 meses

■ OBXECTIVOS DO ESTUDO

EFICACIA:

- Primario:
 - Combinado de morte cardiovascular, IAM non fatal ou ACV non fatal.
- Secundario:
 - Combinado de morte cardiovascular, IAM non fatal ou ACV non fatal a 30 e 90 días.
 - Combinado de morte cardiovascular, IAM non fatal ou revascularización urxente do vaso tratado (RUVT) a 30 e a 90 días.

- Tromboses de stent.

- Combinado de morte cardiovascular, IAM non fatal, ACV non fatal ou reingreso por SCA

■ SEGURIDADE:

Primario:

- Hemorrxia maior (criterios TIMI) non relacionada con cirurxía coronaria.

Secundarios:

- Hemorrxia ameazante para a vida (criterios TIMI) non relacionada con cirurxía coronaria. Hemorrxia maior ou menor (criterios TIMI) non relacionada con cirurxía coronaria.

■ ANÁLISE:

Por intención de tratar (ITT). Comparouse o tempo ata o primeiro evento. A mediana de seguimento dos pacientes incluídos no estudo foi de 14,5 meses.

Durante o estudo contabilizáronse 14 perdas de seguimento (0,1 %). O tratamento foi interrompido debido a efectos adversos (EA) en 490 pacientes (7,2%) no grupo PRS e 435 (6,4%) no grupo clopidogrel

RESULTADOS:

Características basais mais relevantes dos pacientes (datos EPAR)

TÁBOA 1

Eventos	PRASUGREL	CLOPIDOGREL
Presentación clínica n (%)	N= 6813	N=6795
AI/IAM sen elevación ST	5044 (74%)	5030 (74%)
IAM con elevación ST	1769 (25%)	1765 (26%)
IMEST≤12 horas	1203 (17,7%)	1235 (18%)
IMEST>12 horas	564 (8,3%)	1235 (7,80%)
Procedemento de intervención	N=6813	N=6795
IPC	99%	99%
Stent	6018 (95,7%)	6004 (96%)
Stent farmacoactivo	2860 (45,5%)	2872 (46%)
Stent convencional	3190 (51%)	3185 (51%)
Ciruxía coronaria	1%	1%
Uso inhibidor GPIIb/IIIa	3670 (54%)	3733 (55%)

Outros datos basais: idade (media: 61), sexo (mulleres 25 %), peso (media: 83 kg), enfermidades subxacentes: DM(23 %), HTA (64 %), hipercolesterolemia (55 %), AI previo (18 %). ICP previo (13 %); cirurxía coronaria previa –bypass–(8%).

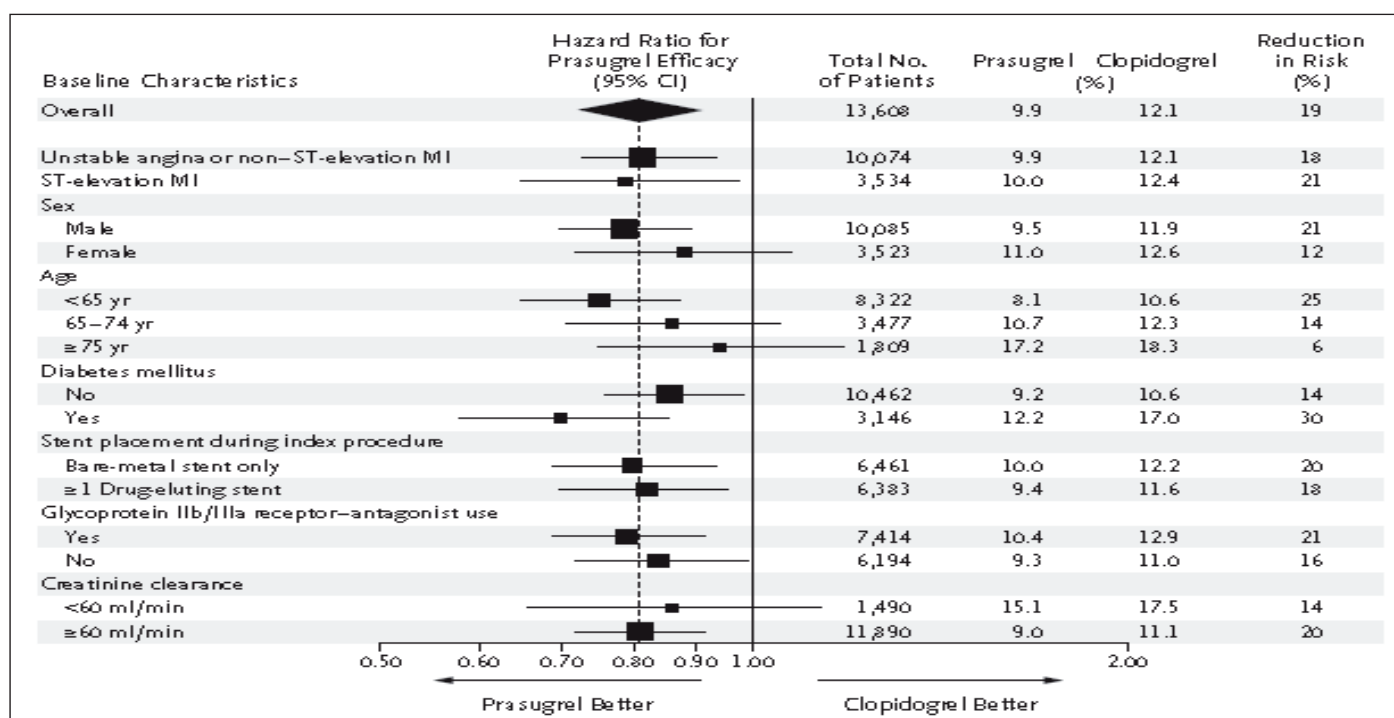
Eficacia

TÁBOA 2

Características	PRASUGREL	CLOPIDOGREL	NNT IC 95%	P
Todos os pacientes	N=6813	N=6795		
Variable principal ¹⁺²⁺³	643 (9,9%)	781 (12,10%)	49 (33–100)	< 0,001
Morte cardiovascular ¹	133 (2,1%)	150 (2,4%)		NS
IAM non fatal ²	475 (7,3%)	620 (9,5%)	47 (33–84)	< 0,001
ACV non fatal ³	61 (1%)	60 (1%)		NS
AI/IAM sen elevación ST	N=5044 (74%)	N=5030 (74%)		
Variable principal ¹⁺²⁺³	9,9%	12,1%	49 (32–126)	0,002
Morte cardiovascular ¹	1,8%	1,8%		NS
IAM non fatal ²	7,1%	9,2%	47 (32–91)	< 0,001
ACV non fatal ³	0,8%	0,8%		NS
AI/IAM con elevación ST	N=1769 (25%)	N=1565 (26%)		
Variable principal ¹⁺²⁺³	10%	12,4%	41 (24–226)	0,02
Morte cardiovascular ¹	2,4%	3,4%		NS
IAM non fatal ²	6,8%	9%	45 (28–226)	0,02
IAM non fatal ²	1,2%	1,1%		NS

Na variable principal PRS amosa superioridades sobre CLP debido á redución de IAM non mortal, non se atopan diferenzas significativas nas outras dúas variables que conforma a variable principal (morte cardiovascular e ACV non fatal). Non se atoparon diferenzas significativas entre os pacientes estratificados no subgrupo de poboación con AI/IAM sen elevación de ST e o grupo con IAM con elevación de ST, aínda que o NNT é inferior no caso de pacientes con IAM con elevación de ST (41 vs. 49 –táboa 2–). Na análise preespecificada da variable principal comprobouse que o beneficio do PRS foi superior nos tres primeiros días fronte CLP (5,6% no grupo de CLP vs. 4,7 % no tratado con PRS; p=0,01), este beneficio persistiu dende o terceiro día ata o final do estudo (6,9 % no grupo de CLP vs. 5,6 con PRS; p=0,003). O beneficio mantívose despois dos primeiros días, o que pode indicar que a maior eficacia de PRS non só é debida á maior rapidez no inicio de acción de PRS fronte a CLP, senón tamén ao maior efecto antiagregante PRS amosou superioridade na eficacia nos grupos maiores preespecificados no estudo. Non houbo respostas significativamente diferentes entre as características dos pacientes de cada grupo e o tratamento. Ver táboa 3.

TÁBOA 3



Pero debemos deternos en dous subgrupos específicos: diabetes mellitus e idade dos pacientes.

Paciente diabético: dentro dos anteriores destaca o subgrupo diabetes mellitus pola diferenza de resposta na variable principal tanto con PRS coma con CLP, que é superior entre pacientes diabéticos. Ademais, no caso dos diabéticos a diferenza de resposta entre tratamentos é maior (favorable a PRS) que nos non diabéticos (ver táboas 3 e 4) así vemos que o NNT en paciente diabético é inferior ao do non diabético (21 vs.71) o cal se pode ter en conta para avaliar a eficiencia do PRS.

TÁBOA 4

Subgrupo	Prasugrel + ASS	Clopidogrel + ASS	HR (IC 95%)	NNT	P
Diabéticos (n=3.146)	12,2%	17%	0,70 (0,58 – 0,86)	21 (15 – 43)	<0,001
Non diabéticos (n=10.462)	9,2%	10,6%	0,86 (0,76-0,98)	71 (40-333)	0,02

Pacientes con idade ≥75 anos: podemos observar que a diferenza da eficacia de PRS fronte a CLP é menor que nos pacientes de menor idade (ver táboa 3 e seguridade –máis adiante-).

Variables secundarias de eficacia: as variables secundarias tamén amosan como na variable principal superioridade de PRS. Ver táboa 5

TÁBOA 5

Secondary Outcome Events in Study TAAL – All ACS population				
Outcome Events	prasugrel + ASA (N=6813) %	Clopidogrel +ASA (N=6795) %	Hazard Ratio (95% CI)	p-value
CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke through 90 days	6.8	8.4	0.797 (0.705,0.901)	<0.001
CV death, nonfatal MI or nonfatal stroke through 30 days	5.7	7.4	0.767 (0.672,0.876)	<0.001
CV Death, Nonfatal MI or urgent target vessel revascularisation (UTVR) through 90 days	6.9	8.7	0.794 (0.703,0.896)	<0.001
CV death, nonfatal MI, or UTVR through 30 days	5.9	7.4	0.784 (0.688,0.894)	<0.001
All cause death, nonfatal MI, or nonfatal stroke through study end	10.2	12.1	0.831 (0.751,0.919)	<0.001
CV death, nonfatal MI, nonfatal stroke or rehospitalisation for cardiac ischemic event through study end	11.7	13.8	0.838 (0.762,0.921)	<0.001
Definite or probable stent thrombosis through study end ^a	0.9	1.9	0.494 (0.361, 0.677)	<0.001

^a N=6422 for EFIENT and N=6422 for clopidogrel.

Outros resultados de eficacia relevantes:

A redución de trombose do stent foi estatisticamente significativa no grupo tratado con PRS fronte a CLP: 68 (1,1%) vs. 142 (2,4 %) respectivamente. Redución aproximada dun 50 %. Sen diferenzas entre stent con ou sen medicamento. Redución significativa de revascularización urxente de vaso con PRS vs. CLP: 156 (2,5 %) fronte a 233 (3,7 %) respectivamente: (HR, 0.66; IC95 %, 0.44 a 0.81; $p \leq 0.001$).

Non houbo diferenzas en canto a mortes por calquera causa: 188 (3 %) con PRS vs. 197 (3,2) con CLP.

Seguridade

TÁBOA 6

	PRS + AAS	CLP + AAS	NNT	HR	P
Nº pacientes totais	6741	6716			
Hemorraxia maior ¹ non relacionada con IDAC ²	146 (2,4%)	111 (1,8%)	195	1,32 (1,03-1,68)	0,03
Sangrado que compromete a vida	85 (1,4%)	56 (0,9%)	234	1,52 (1,08-2,13)	0,01
Hemorraxia fatal	21 (0,4%)	5 (0,1%)	422	4,2 (1,5-11,1)	0,002
Hemorraxia maior ou menor ³ non relacionada con IDAC	303 (5%)	231 (3,8%)	96 (59-251)	1,31 (1,1-1,5)	0,002
Hemorraxia que require transfusión	244 (4%)	182 (3%)	110 (67-333)	4,73 (1,9-11,8)	<0,001
Sangrado maior relacionado con IDAC ⁴	24 (13,4%)	6 (3%)	10 (6,3-21)	4,47 (1,9-11,8)	<0,001

¹ hemorraxia maior: calquer hemorraxia intracranial ou calquer hemorraxia asociada cun descenso de hemoglobina ≥ 5 g/dl.

² IDAC: Inxerto de derivación da arteria coronaria

³ hemorraxia clinicamente aparente asociada cun descenso da hemoglobina ≥ 3 g/dl pero ≤ 5 g/dl.

⁴ tendo en conta o número de pacientes que se someteron a IDAC en cada un dos grupos (179 e 189) respectivamente

Observamos que a incidencia de hemorraxia, tanto na variable principal de seguridade coma nas secundarias, é estatisticamente maior no grupo tratado con PRS.

Debido á discordancia entre o beneficio obtido con PRS (menos casos de isquemia en pacientes con PRS fronte a CLP) e os resultados de seguridade (maiores sangrados en brazo PRS fronte CLP), foron realizadas **unha serie de análises post hoc exploratorias** para identificar os grupos de pacientes que poden non obter **un beneficio clínico neto**, defínese este como a variable composta seguinte: morte por calquera causa, IM non fatal, ACV non fatal e hemorraxia maior non fatal non relacionada con IDAC.^o

Atopáronse tres grupos de interese:

1-Pacientes con ACV previo ou AIT onde o beneficio clínico neto foi peor no caso de PRS: 57 de 262 pacientes (23 %) fronte a 39 de 256 (16 %) con CLP (HR, 1.54; IC95 %, 1.02 a 2,32; $p=0,04$). Nestes pacientes os resultados na variable principal do estudo (morte por causa cardiovascular, IM non fatal e ACV non fatal) foron peores co tratamento innovador: 47 de 262 pacientes (19,1 %) con PRS fronte a 35 de 256 (14,4 %) con CLP. Ademais, os resultados en seguridade tamén foron peores para o PRS: hemorraxia maior non relacionada con IDAC: 14 de 257 (23 %) para PRS fronte 39 de 256 (16 %) con CLP.

A incidencia de ictus no EC de fase 3 en pacientes con ou sen historia previa de AIT ou ictus, foi como se amosa a continuación:

Historia de AIT ou ictus	PRS	CLP
Si (N=518)	6,5% (2,3% ICH*)	1,2% (0% ICH*)
Non (N=13.090)	0,9% (0,2% ICH*)	1,0% (0,3% ICH*)

*ICH: hemorraxia intracranial

2-pacientes maiores de 75 anos: a variable composta que mide **beneficio clínico neto** non amosou diferenzas significativas: HR, **0,99**; IC95 %, 0,81 a 1,21 e $P=0,92$. son pacientes onde a eficacia de PRS con respecto a CLP é menor con respecto a pacientes de menor idade –ver táboa 3- e son máis sensibles ás hemorraxias.

3-pacientes con peso menor a 60 kg: a variable composta de **beneficio clínico neto** tampouco amosou diferenzas significativas entre tratamentos: HR, 1.03; IC95%, 0.69 a 1.53 e $P=0.89$.

TÁBOA 7

Idade≥75, peso<60 kg ou ACV/AIT	PRS	CLP	HR para PRS IC95%	P
Variable principal eficacia	198/1320 (16%)	199/1347 (16%)	1,02 (0,84-1,24)	0,83
Variable principal seguridade	52/1305 (4%)	38/1328 (3,3%)	1,42 (0,93-2,15)	0,1
Beneficio clínico neto	249/1320 (20,2%)	239/1347 (19%)	1,07 (0,90-1,28)	0,43

TÁBOA 8

Idade<75, peso≥60 kg, no ACV/AIT	PRS	CLP	HR para PRS	P
Variable principal eficacia	433/5421 (8,3%)	569/5383 (11%)	0.74 (0,66-0,84)	<0,001
Variable principal seguridade	91/5390 (2%)	73/5337 (1,5%)	1,24 (0,91-0,69)	0,17
Beneficio clínico neto	522/5421	641/5383 (12,5%)	0,80 (0,71-0,89)	<0,001

Como vemos nas táboas 7 e 8 no global de pacientes sen os factores de risco anteriores comprobouse que ten unha maior eficacia de PRS (HR, 0.74; IC95%, 0.66 a 0.84; $P<0.001$) e de beneficio clínico neto HR:0,80 (IC95%, 0,71-0,89 $P<0.001$) sen diferenzas significativas de sangrado maior entre os tratamentos (HR, 1.24; IC95 %, 0.91 a 0.69; $P=0.17$) fronte ao global dos pacientes pertencentes aos tres grupos de risco onde a eficacia de PRS non foi estatisticamente superior a CLP, HR:1.02 (0,84-1,24; $p=0,83$), os sangrados foron superiores no grupo a tratamento con PRS aínda que non estatisticamente significativos e cando avaliamos o beneficio clínico neto non se atopan diferenzas entre os tratamentos.

5 Datos de seguridade

5.1. Reaccións adversas, hemorráxicas ou non clasificadas por órganos (estudo Tritón).

Frecuentes (entre 1% e 10%), pouco frecuentes (entre 0.1% e 1%), raras (entre 0,1% e 0,01%)

Órgano do sistema	Frecuentes	Pouco frecuentes	Raras
Sangue e linfático	Anemia		
Ocular		Hemorraxia ocular	
Vascular	Hematoma		
Respiratorio	Epistaxe		
Gastrointestinal	Hemorraxia gastrointestinal	Hemorraxia retroperitoneal, rectal, xinxival ou hematoquecia	
Pel e subcutáneo	Erupción, equimose		
Renal e urinario	Hematuria		
Trastornos xerais	Hematoma ou hemorraxia en lugar da punción		
Lesión, complicacións do procedemento	Contusión	Hemorraxia postintervención	Hematoma subcutáneo

A incidencia doutros efectos adversos non hemorráxicos foron similares para os dous fármacos: 22,5 % PRS e 22,8 % CLP ($p=0.52$). Retiráronse do estudo por EA non relacionados con hemorraxia un 4,7% de pacientes no brazo con PRS e 5 % nos tratados con CLP ($p=0.37$). Os EA inclúen trombocitopenia (0,3% nos dous brazos), neutropenia ($<1\%$ vs 0,2%) e cancro de colon (0,2 % vs. 0.1 %; $p=0.03$), sábese que en nove casos os sangrados gastrointestinais preceden ao diagnóstico de neoplasia colónica (sete con PRS e dous con CLP).

Advertencias especiais e precaucións no uso:

■ **Risco hemorráxico:** entre os principais criterios de exclusión no ensaio en fase 3 (estudo pivotal) incluíronse un incremento de risco de hemorraxia, anemia, trombocitopenia e historia de achados intracraniais patolóxicos. Os pacientes con SCA sometidos a unha IPC tratados con PRS + AAS amosan maior risco de hemorraxias polo que soamente débese contemplar o seu uso cando o beneficio en termos de prevención de evento isquémico sexa maior ao risco de hemorraxia grave; isto débese ter especialmente en conta en ≥ 75 anos, propensión a hemorraxia, < 60 kg, administración concomitante con medicamentos que poidan incrementar o risco de hemorraxia: anticoagulantes; AINES, fibrinolíticos, etcétera.

■ **Cirurxía:** o paciente antes de someterse a unha operación cirúrxica debe comunicar ao médico que está a tomar prasugrel. Se a operación vai ser programada e non se desexa o efecto antiagregante, o tratamento con prasugrel deberase suspender sete días antes da operación.

■ **Hipersensibilidade incluíndo anxiódema:** foron notificadas en pacientes a tratamento con prasugrel. Aconséllase o seguimento de signos en pacientes hipersensibles a tienopiridinas (ticlopidina e clopidogrel).

■ **Púrpura trombótica trombocitopénica:** notificáronse casos con clopidogrel.

■ **Lactosa:** pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa ou mala absorción de glicosa ou galactosa non deben tomar prasugrel.

Interaccións con outros medicamentos e outras formas de interacción:

■ **Warfarina:** non se estudou a administración concomitante de prasugrel con derivados cumarínicos distintos a warfarina. Debido ao risco de hemorraxia, warfarina (e outros derivados cumarínicos) e PRS deben ser coadministrados con precaución.

■ **AINES:** non se estudou a administración concomitante crónica con AINES. Polo potencial incremento de hemorraxia, deben ser coadministrados con precaución.

■ **Prasugrel** pódese administrar con medicamentos metabolizados polo citocromo P450 (incluíndo estatinas) ou medicamentos indutores ou inhibidores do P450. Tamén se pode administrar con medicamentos que incrementen o Ph gástrico (inhibidores bomba protóns e bloqueante de H₂). Pódese administrar tamén con digoxina, AAS, heparina, HBPM, bivalirudina e inhibidores da GP IIb/IIIb sen evidencia de interaccións adversas clinicamente significativas.

Efectos doutros medicamentos sobre prasugrel

■ **AAS:** aínda que pode aumentar o risco de hemorraxias, os estudos de eficacia e seguridade do prasugrel están feitos en coadministración.

■ **Heparina:** unha dose única de heparina non fraccionada en inxección i.v. (100 U/kg) non modificou de maneira significativa a agregación plaquetaria medida por prasugrel. Así mesmo, prasugrel non modificou o efecto da heparina na coagulación. Ambos poden administrarse conxuntamente pero con precaución por posible incremento de risco de hemorragia.

■ **Estatinas:** atorvastatina (80 mg) non modificou a farmacocinética do prasugrel.

■ **Medicamentos que elevan o Ph gástrico:** aínda que a administración concomitante non modifica a área baixo a curva (ABC) nin a T_{max} de prasugrel, si diminúe a súa C_{p,max}, polo que cando se dá a dose de carga inicial (60 mg) sen unha

administración concomitante de inhibidores da bomba de protóns ou bloqueantes de H₂ o inicio de acción será máis rápido.

■ **Inhibidores de CYP3A:** un inhibidor potente coma ketoconazol non afectou nin a ABC nin a T_{max} de prasugrel aínda que si diminuíu a C_{p,max}, polo que antifúngicos azólicos, inhibidores da proteasa VIH, claritromicina, telitromicina, verapamilo, diltiazem, indinavir, ciprofloxacino e zume de pomelo non se considera que teñan efectos significativos sobre a farmacocinética do metabolito activo do PRS.

■ **Indutores do P450:** a rifampicina (600 mg diarios), potente indutor do CYP3A e CYP2B6 e indutor de CYP2C9, CYP2C19 e de CYP2C8, non modificou de maneira significativa a farmacocinética lineal do prasugrel. Polo tanto, non se prevé que indutores de CYP3A como rifampicina, carbamacepina teñan efecto significativo na farmacocinética de prasugrel.

Efectos de prasugrel sobre outros medicamentos

■ **Digoxina:** prasugrel non ten efecto sobre a farmacocinética da digoxina.

■ **Medicamentos metabolizados polo CYP2C9:** prasugrel non inhibe CYP2C9, xa que non afecta a farmacocinética de S-warfarina. Debido ao potencial risco de hemorraxia, a warfarina e o prasugrel deben coadministrarse con precaución.

■ **Medicamentos metabolizadores polo CYP2B6:** prasugrel é un inhibidor débil de CYP2B6. Nos suxeitos sans prasugrel diminuíu a exposición á hidroxibupropiona, un metabolito da bupropiona mediado polo CYP2B6. É posible que este efecto sexa de interese clínico soamente cando prasugrel se coadministre con medicamentos para os que o CYP2B6 é a única vía metabólica e teñan un estreito marxen terapéutico como efavirenz o ciclofosfamida.

Contraindicacións:

- Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes.
- Hemorraxia patolóxica activa.
- Historia de ictus ou accidente isquémico transitorio.
- Insuficiencia hepática grave (clase C da escala Child Pugh).

6 Custo do tratamento

PVP Efient® 10 mg 28 comprimidos: 63,68 €

PVP Clopidogrel EFG 28 comprimidos : 27,30 €

Custo tratamento/año tenendo en conta a dose de inicio, prezos venta público e custo de 15 meses de tratamento (duración media do tratamento no estudo):

Custo tratamento ano Efient® durante 1 ano: 824,82 €

Custo tratamento ano Efient® durante 15 meses: 1028,22 €

Custo tratamento ano Clopidogrel EFG 1 ano: 356,5 €

Custo tratamento ano Clopidogrel EFG 15 meses: 444,7 €

	NNT	PRS vs. CLP
Poboación total SCA	49	CI: 583,52 € CEI: 28.592 €

Por cada paciente no cal se evita un evento definido na variable principal o custo farmacolóxico adicional de utilizar PRS en lugar de CLP xenérico en 15 meses é de 28.592€

7 Avaliación terapéutica

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

Conclusión:

En paciente con SCA sometido a IPC o PRS é superior en eficacia á dose estándar de CLP na variable principal do estudo nun 2,2 % (redución de risco relativa dun 19 %) aínda que se observan grupos de pacientes onde o PRS non amosa superioridade fronte a CLP como son os pacientes ≥ 75 anos ou < 60 kg ou esta é inferior como é nos pacientes con ACV ou AIT previo.

Por outra parte, o PRS produce maior número de sangrado que CLP en todos os extractos de pacientes que participan no EC, especialmente nos tres grupos de risco (ACV/AIT, ≥ 75 anos e < 60 kg). Ademais, debemos pensar que entre os pacientes no EC foron excluídos aqueles con risco de sangrado, co cal na clínica diaria podería ser maior o número de pacientes con sangrado debido ao maior efecto antiagregante de PRS fronte a CLP.

PRS está contraindicado en pacientes con ACV/IAT previo.

Non debería utilizarse en pacientes ≥ 75 anos e < 60 kg, aínda que a ficha técnica indica que se poden utilizar nestes pacientes doses de 5mg/día para evitar maior risco de sangrados, pero estas doses non están baseadas en datos de estudos clínicos.

O custo da eficacia incremental para a variable principal do PRS fronte a CLP é de 28.592€ para 15 meses de tratamento.

Cando estratificamos por pacientes con ou sen diabetes mellitus o custo de eficacia incremental no caso de paciente con DM sería de 12.353€, mentres que nos pacientes non diabéticos é de 41.428€. Como podemos observar a eficiencia é maior no caso de pacientes diabéticos.

Por outra parte, e debido á maior eficacia do PRS fronte a CLP para os pacientes con SCA que van ser sometidos a IPC, consideramos que naqueles pacientes que xa estiveron a tratamento con CLP e son sometidos a nova intervención coronaria por trombose ou reestenose de stent estaría indicado PRS, así como en pacientes con IAM con elevación de ST cando se sometan a intervención coronaria, especialmente nos diabéticos.

Lugar na terapéutica de prasugrel:

Consideramos que cos datos escasos que hai de uso do PRS, pola súa eficacia, seguridade e eficiencia PRS, este debería restrinxirse ata obter maior información aos seguintes pacientes:

- Paciente a tratamento con CLP que presente trombores de stent
- Paciente diabético ≥ 60 kg e $\leq$ de 75 anos con IMEST en que é necesaria unha ICP.

Clasificación

Débase prescribir de maneira moi rigorosa a pacientes que cumbran coa indicación autorizada.

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade en que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

Bibliografía

- 1- Ficha técnica Prasugrel, Efient® [acceso:18/11/2010]. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000984/WC500021971.pdf
- 2- Informe EPAR [acceso: 18/11/2010], European Medicines Agency. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000984/WC500021975.pdf
- 3- Wiviott SD, Braunwald E, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2007;357-15.
- 4- Wiviott SD, Antman EM, et al. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel thrombolysis in Myocardial infarction 38 (TRITON-TIMI 38). American Heart Journal, 2006; 152:627-35.
- 5- Montalescot G, Wiviott SD, et al. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. Lancet 2009; 373:723-31
- 6- Informe Evaluación Prasugrel. Informe de Evaluación N° 14/ Septiembre 2010. Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Uso hospitalario. OSAKIDETZA.
- 7- Lopez Briz E, Porta Sanchez A, Fraga Fuentes M. Prasugrel (Efient®). En profilaxis antitrombótica en pacientes con SCA sometido a ICP. Informe del grupo GENESIS de la SEFH. 20/10/2010.
- 8- Prasugrel (Efient®). Prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con Síndrome Coronario Agudo sometidos a intervención percutánea primaria o diferida. Informe para la comisión de Farmacia y terapéutica. H.U. Virgen del Rocío. 6/10/2010

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento; polo tanto, é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Santaló Ríos J.; Reboredo García S.; Casal Llorente, C.; Pardo Ponte, I.; González-Criado Mateo C.
CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)
Tfs: 881 540 288 / 881 540 286 / 881 540 289 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es